ÄNDERUNGEN DES pH–WERTES IM LIQUOR CEREBROSPINALIS NACH ENTNAHME

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Bernhard Röder

Saarbrücken

1974

AUS DER FACHRICHTUNG PHYSIOLOGISCHE CHEMIE
DES FACHBEREICHS 3 -THEORETISCHE MEDIZIN-
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

ÄNDERUNGEN DES pH-WERTES IM LIQUOR CEREBROSPINALIS NACH ENTNAHME

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

BERNHARD RÖDER

geb. am 28. November 1947 in Zwickau

Dekan:	Professor Dr. med. G. A. JUTZLER
Referenten:	Professor Dr. rer. nat. H. J. HAAS
	Professor Dr. med. K. KANIG

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 21. August 1974 abgelegt.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1. EINLEITUNG 3

2. THEMENSTELLUNG 4

3. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3.1. Herkunft des Liquors 5
3.2. Liquorentnahme 5
3.3. Herstellung von wasserfreiem Äthanol 5
3.4. Fällung der Proteine 5
3.5. pH-Messungen 5
3.6. Aminosäureanalysen 6
3.7. Messung der Kohlendioxid-Abgabe 6

4. ERGEBNISSE

4.1. pH-Änderungen 6
4.2. Kohlendioxid-Abgabe 11
4.3. Aminosäureanalysen 11

5. DISKUSSION 13

6. ZUSAMMENFASSUNG 18

7. LITERATUR 19

1. EINLEITUNG

Über die im Liquor cerebrospinalis[+)] gelösten Stoffe wurden zahlreiche und teilweise sehr detaillierte Untersuchungen angestellt, beispielsweise über den Gehalt an verschiedenen Kationen, an Chlorid, Proteinen, Lipiden und Glucose (Literaturzusammenstellung z.B. bei SCHMIDT, 1968). Angaben über im Liquor enthaltene Aminosäuren sind den Arbeiten von KNAUFF und ZICKGRAF (1958), KNAUFF, MIALKOWSKI und ZICKGRAF (1959), MÜTING und SHIVARAM (1959), PERRY und JONES (1961), DICKINSON und HAMILTON (1966), PERRY, HANSEN, DIAMOND und STEDMAN (1969), van SANDE, MARDENS, ADRIAENSSENS und LOWENTHAL (1970) sowie von GJESSING, GJESDAHL und SJAASTAD (1972) zu entnehmen. Quantitative Bestimmungen von Eiweiß, Glucose, Chlorid und Reststickstoff haben diagnostische Bedeutung (MEYER, 1949).

Der pH-Wert und der Bicarbonatgehalt des Liquors von Gesunden und von Kranken wurden von SHOHL und KARELITZ (1926), MERRIL, SEIPP und LUCHSINGER (1961), van HEIJST, VISSER und MAAZ (1961), sowie von BRADLEY und SEMPLE (1962) beschrieben. Danach ist der pH-Wert grundsätzlich um etwa 0,03 bis 0,075 Einheiten niedriger als im Blut (LINKE, 1968). Bedingt durch den nur geringen Eiweißgehalt ist die Pufferkapazität des Liquors äußerst gering (LINKE, 1968).

Nach Entnahme des Liquors steigt dessen pH-Wert, was durch den Austritt von Kohlendioxid erklärt wird (BROCK, 1923; SCHMIDT, 1968). Da die pH-Änderung zur Ausfällung von Proteinen führen kann, müssen diese, falls erforderlich, spätestens 24 Stunden nach Entnahme bestimmt werden (SCHMIDT, 1968). Um den Verlust von Kohlendioxid zu verhindern und damit einigermaßen verläßliche pH-Bestimmungen zu ermöglichen, wurde der Liquor nach Entnahme mit Paraffin überschichtet (BROCK, 1923).

Soweit zu übersehen, gibt es bis jetzt keine Untersuchungen über die Geschwindigkeit und das Ausmaß des pH-Anstieges. Ebenso

---

+) im folgenden als Liquor bezeichnet.

fehlen Angaben darüber, ob nicht nur der Proteingehalt sondern auch die Konzentrationen anderer Substanzen durch die pH-Änderung beeinflußt werden.

2. THEMENSTELLUNG

Es sollte geprüft werden, wie schnell und in welchem Ausmaß der pH-Wert des Liquors neurologisch Gesunder nach Entnahme steigt. Weiterhin sollte untersucht werden, ob der Anstieg tatsächlich und ausschließlich auf der Abgabe von Kohlendioxid beruht. Die Ergebnisse sollten Grundlagen liefern zur Beantwortung der Frage, ob und in welchen Fällen Bestimmungen von Liquorinhaltsstoffen verschiedene Werte liefern, wenn man diese sofort nach Entnahme oder erst nach Ende des pH-Anstieges durchführt.

3. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3.1. Herkunft des Liquors

Alle Liquores stammten von neurologisch gesunden Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik Homburg. In allen Fällen lag das Einverständnis der Patienten vor.

3.2. Liquorentnahme

Der Liquor (jeweils etwa 5 ml) wurde vor Durchführung einer Lumbalanästhesie durch Lumbalpunktion entnommen und unter sterilen Bedingungen in sterile, mit Stopfen versehene Reagenzgläser eingefüllt.

3.3. Herstellung von wasserfreiem Äthanol

100 proz. Äthanol wurde aus handelsüblichem, 96 proz. Äthanol nach der Methode von LUND und BJERRUM (1931) hergestellt.

3.4. Fällung der Proteine

2 ml Liquor wurden mit 18 ml 100 proz. Äthanol versetzt. Dann wurde bei 7000 U/min zentrifugiert und der Überstand in einem Rotationsverdampfer (ROTAVAPOR der Firma BÜCHI, Flawil,Schweiz) bei einer Badtemperatur von 30°C eingedampft. Für pH-Messungen wurde der Eindampfrückstand in 2 ml H_2O aufgenommen.

3.5. pH-Messungen

Die pH-Änderungen des Liquors wurden mittels eines pH-Meters (Typ E 300B der Firma METROHM, Herisau,Schweiz) und einer Mikro-Glaselektrode (Typ EA 147 der Firma METROHM, Herisau, Schweiz) gemessen, wobei mittels eines Magnetrührers gerührt wurde. Zur Messung wurden jeweils 2 ml Liquor verwendet. Zur Thermostatisierung diente ein ULTRA-THERMOSTAT Typ NBD 8/17 der Firma Messgeräte-Werk Lauda Dr.R. WOBSER, Lauda.

3.6. Aminosäureanalysen

2 ml Liquor wurden wie bei 3.4. enteiweißt. Der Eindampfrückstand wurde mehrmals mit destilliertem Chloroform gewaschen und einige Stunden im Vakuumexsikkator bei 12 Torr/20°C über Calciumchlorid getrocknet. Der Rückstand wurde dann in möglichst wenig H_2O gelöst, mit 0,5 N HCL auf pH 2,2 gebracht und mit Verdünnungspuffer (pH:2,2) auf 1 ml aufgefüllt. Hiervon wurden 0,5 ml (entsprechend 1 ml Liquor) zur Aminosäureanalyse verwendet (Aminosäureanalysator der Firma BECKMAN, München).

3.7. Messung der Kohlendioxid-Abgabe

Zur Messung diente ein Warburg-Apparat (Modell V/85 mit Elektrolytheizung der Firma B. BRAUN-APPARATEBAU, Melsungen). In den Hauptraum des ersten Warburg-Gefäßes gab man 2 ml Liquor und in den Seitenarm 0,5 ml 0,1 N HCL, in den Hauptraum des zweiten Warburg-Gefäßes 2 ml Liquor, in das Zentralgefäß 0,3 ml 0,1 N KOH und in den Seitenarm 0,5 ml 0,1 N HCL. Nach Angleichung beider Gefäße an die Badtemperatur (36°C) wurde die im Seitenarm des ersten Gefäßes befindliche HCL mit dem Liquor im Hauptraum vereinigt. Das freiwerdende und durch die KOH in Zentralgefäß des zweiten Warburg-Gefäßes absorbierte CO_2 wurde durch Einfüllen der HCL aus dem Seitenarm erneut freigesetzt und dann volumetrisch bestimmt.

4. ERGEBNISSE

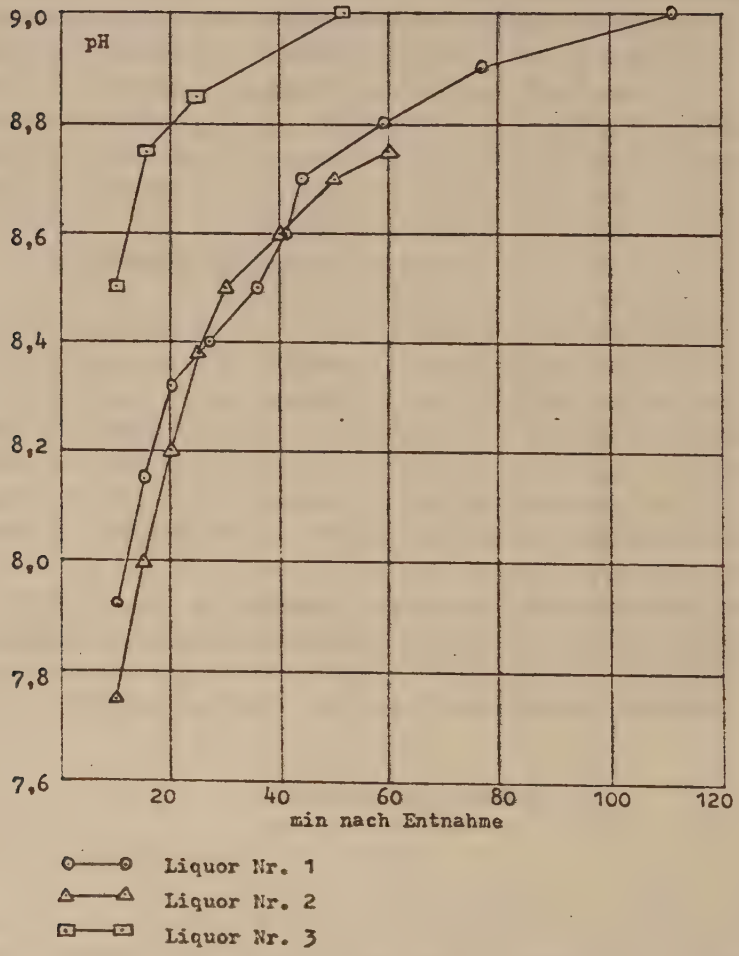
4.1. pH-Änderungen

Bei 3 Liquoren (Nr. 1 bis 3) wurden die bei 36°C ablaufenden pH-Änderungen über einen längeren Zeitraum verfolgt (Die Thermostatisierung begann jeweils 5 Minuten nach der Liquorentnahme). Die Ergebnisse gehen aus Tabelle 1 und Abbildung 1 hervor.

Tabelle 1: pH-Änderungen nach Entnahme des Liquors (36°C)

Zeit (min) nach Entnahme des Liquors Nr.	pH 1	2	3
10	7,92	7,75	8,50
15	8,15	8,00	
16			8,75
20	8,32	8,20	
25		8,38	8,85
27	8,40		
30		8,50	
36	8,50		
40		8,60	
41	8,60		
44	8,70		
50		8,70	
52			9,00
59	8,80		
60		8,75	
77	8,90		
111	9,00		

Abbildung 1: pH-Änderungen nach Entnahme des Liquors



Bei 4 Liquores (Nr. 4 bis 7) wurden die pH-Werte 10 bzw. 15 Minuten nach Entnahme gemessen, ohne daß während dieser Zeit thermostatisiert worden war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: pH-Werte 10 bis 15 Minuten nach Entnahme des Liquors (keine Thermostatisierung)

Liquor Nr.	Zeit (min) nach Entnahme des Liquors	pH
4	15	7,95
5	10	7,60
6	15	7,90
7	15	7,90

9 Liquores (Nr. 8 bis 16) wurden nach Entnahme zwischen 1 Tag und 4 Tagen bei 4°C gehalten. Die nach diesen Aufbewahrungszeiten gemessenen pH-Werte gehen aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3: pH-Werte nach Aufbewahrung des Liquors bei 4°C

Liquor Nr.	Zeit (d) nach Entnahme des Liquors	pH
8	2	8,00
9	1	8,00
10	1	8,00
11	2	8,20
12	1	7,80
13	1	8,00
14	4	7,95
15	4	8,30
16	3	8,10

Bei den Liquores Nr. 17 bis 23 wurde der pH-Wert unmittelbar nach Entnahme und erfolgter Fällung der Proteine (siehe Abschnitt 3.4.) gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: pH-Werte nach Fällung der Proteine

Liquor Nr.	pH
17	10,10
18	10,05
19	9,80
20	10,00
21	9,35
22	9,50
23	9,80

4.2. Kohlendioxid-Abgabe

Die Kohlendioxid-Entwicklung wurde bei insgesamt 3 Liquores (Nr. 24 bis 26) gemessen (vgl. Abschnitt 3.7.). Nach Einsetzen der Meßgrößen in die Formel (1) [UMBREIT, BURRIS und STAUFFER, 1957] und Umrechnung der erhaltenen Werte für x in mÄq CO_2/l Liquor ergeben sich die in Tabelle 5 dargestellten Werte.

$$(1)\quad x = h\,\frac{V_G\,\frac{273}{T} + V_F \cdot \alpha}{P_o}$$

x : gebildetes CO_2 [µl] ; h : Änderung an der offenen Seite des Manometers [mm] ; V_G : Volumen der Gasphase im Warburg-Gefäß [ml] ; V_F : Flüssigkeitsvolumen im Warburg-Gefäß [ml] ; P_o : Standarddruck (Brodiesche Lösung) [mm] ; T : Temperatur des Wasserbaden [°K] ; α : Bunsenscher Absorptionskoeffizient für CO_2.

Tabelle 5: Kohlendioxid-Entwicklung

Liquor Nr.	CO_2-Messung über KOH (1)	CO_2-Messung mit HCL (2)	(2)-(1)
24	10,28 mÄq/l	16,45 mÄq/l	6,17
25	10,85 "	20,94 "	10,09
26	8,40 "	22,05 "	13,65

4.3. Aminosäureanalysen

Bei 1 Liquor (Nr. 27) wurden die Aminosäuren sofort nach Entnahme sowie nach Ablauf der pH-Änderung (Endwert: pH 9,0) bestimmt (vgl. Abschnitt 3.6.).
Die erhaltenen Werte gehen aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6: Aminosäuregehalt des Liquors Nr. 27

Aminosäure	sofort nach Entnahme	nach Ablauf der pH-Änderung
Asparaginsäure (Asp)	1,9 µMol/l	7,2 µMol/l
Threonin (Thr)	44,3 "	55,0 "
Serin (Ser)	47,6 "	57,6 "
Asparagin (Asp NH_2)	12,9 "	6,5 "
Glutamin (Glu NH_2)	806,0 "	940,0 "
Glycin (Gly)	11,4 "	18,8 "
Alanin (Ala)	23,8 "	36,2 "

5. DISKUSSION

Aus den in den Tabellen 1 und 2 enthaltenen Angaben geht hervor, daß der pH-Wert des Liquors 10 Minuten nach Entnahme zwischen 7,60 und 8,50 beträgt, und daß innerhalb der nächsten 5 bis 6 Minuten pH-Werte zwischen 7,90 und 8,75 erreicht werden. Innerhalb von 15 bis 16 Minuten nach Entnahme sinkt daher die Wasserstoffionenkonzentration des Liquors um das 3,4 bis 24-fache, wenn man davon ausgeht, daß der pH-Wert im Lumbalraum zwischen 7,327 und 7,371 beträgt (SCHWAB, 1962). In den meisten der untersuchten Proben (Liquores Nr. 1, 2, 4, 6, 7) stieg der pH-Wert innerhalb der ersten 15 Minuten nach Entnahme auf Werte zwischen 7,90 und 8,15; lediglich bei Liquor Nr. 3 wurde 16 Minuten nach der Entnahme ein Anstieg bis auf pH 8,75 beobachtet. Ob die Schwankungsbreite zwischen pH 7,90 und pH 8,15 auf biologisch bedingten Unterschieden beruht, kann nicht genau gesagt werden. Auf den wahrscheinlichen Grund für den außergewöhnlich schnellen pH-Anstieg beim Liquor Nr. 3 wird noch eingegangen.

Hält man den Liquor bei 36°C, so steigt der pH-Wert innerhalb von etwa 1 bis 2 Stunden auf Werte zwischen 8,75 und 9,00 (vgl. Tabelle 1 und Abbildung 1), während der pH-Wert des bei 4°C gehaltenen Liquors innerhalb von 1 bis 4 Tagen nur auf Werte zwischen 7,95 bis 8,30 ansteigt (vgl. Tabelle 3). Nach Entfernung der Proteine kann der pH-Wert sogar bis zum Wert von 10,1 ansteigen.

Die pH-Änderungen beruhen wahrscheinlich auf mehreren Ursachen. Die wichtigste Ursache scheint zu sein, daß sich der Liquor vor der Entnahme unter wesentlich höherem CO_2-Partialdruck als nach der Entnahme befindet. Nach Angaben von SCHWAB (1962) beträgt nämlich im Lumbalraum der CO_2-Partialdruck über dem Liquor zwischen 39,5 und 50,9 Torr, während der durchschnittliche CO_2-Partialdruck der Luft lediglich etwa 30 Torr beträgt. Dementsprechend muß die mit steigendem Partialdruck zunehmende Löslichkeit des CO_2 nach der Liquorentnahme kleiner werden. Dies muß zu einer CO_2-Abgabe und, entsprechend den Gleichungen (2a), (2b) und (2c), zu einem Verschwinden von Protonen und damit zu einem Anstieg der OH-Konzentration führen,

da, wie bereits erwähnt, die Pufferkapazität des Liquors sehr gering ist.

(2a) $H^+ + CO_3^{--} \rightleftharpoons HCO_3^-$

(2b) $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$ (gelöst)

(2c) CO_2 (gelöst) $\rightleftharpoons CO_2$ (gasförmig)

Tatsächlich findet man (vgl. Tabelle 5), daß der Liquor beim Schütteln zwischen 8,4 und 10,85 mÄq CO_2/l abgibt, während er nach Versetzen mit Salzsäure insgesamt zwischen 16,45 und 22,05, d.h. zusätzlich zwischen 6,17 und 13,65 mÄq CO_2/l verliert. Die beim Schütteln abgegebene Menge CO_2 entspricht der nach Entnahme des Liquors beobachteten pH-Änderung (Tabelle 1 und 2), die nach Zugabe von HCL zusätzlich freigesetzte Menge den im wesentlichen durch Natriumionen neutralisierten Bicarbonationen. Die gefundenen Werte für das Gesamt-CO_2 stehen in guter Übereinstimmung mit den Werten der Literatur (SHOHL und KARELITZ, 1926; MERRIL, SEIPP und LUCHSINGER, 1961; van HEIJST, VISSER und MAAZ, 1961; BRADLEY und SEMPLE, 1962; SCHWAB, 1962). Die durch die unterschiedlichen CO_2-Partialdrucke im Lumbalraum und in der Luft verursachte CO_2-Abgabe wird offenbar verlangsamt, wenn man den entnommenen Liquor unter Paraffin aufbewahrt (BROCK, 1923). Die Geschwindigkeit der durch Schütteln verursachten CO_2-Abgabe hängt von der Schüttelfrequenz (bei den in Abschnitt 3.7. geschilderten Versuchen) bzw. von der Rührgeschwindigkeit (bei den in Abschnitt 3.5. geschilderten Versuchen) ab. Dies erklärt den außergewöhnlich schnellen pH-Anstieg bei Liquor Nr. 3, dessen pH-Änderung bei größerer Rührgeschwindigkeit als im Falle der Liquores Nr. 1 und 2 gemessen wurde.

Die pH-Änderungen kommen nicht alleine durch CO_2-Abgabe zustande. Wäre dies der Fall, müßten nämlich die pH/Zeit-Kurven (Abbildung 1) durch einfache kinetische Gleichungen beschreibbar sein. Da dies nicht der Fall ist, müssen die pH-Änderungen mehrere Ursachen haben. Neben der bereits besprochenen CO_2-Abgabe kann nämlich auch eine Änderung des Aminosäuregehalts zu pH-Änderungen führen. Soweit zu über-

sehen, sind bis jetzt zwar noch keine Untersuchungen über die nach Entnahme von Liquor eintretenden Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen publiziert worden, jedoch lassen die sehr differierenden Angaben (Literaturzusammenstellung: Seite 1, vgl. Tabelle 7) über die Aminosäuregehalte vermuten, daß solche Veränderungen möglich sind.

Um diese Vermutung zu prüfen, wurde bei Liquor Nr. 27 je eine Aminosäure-Analyse vor und nach Ablauf der pH-Änderung durchgeführt. Das Ergebnis (Tabelle 6) zeigt, daß die Vermutung zutrifft, und daß die Asparaginkonzentration bei steigendem pH-Wert abnimmt, und die Konzentration der anderen, im Liquor vorhandenen und bestimmbaren Aminosäuren zunehmen. Dieses Ergebnis, und insbesondere die in Tabelle 6 mitgeteilten Zahlenwerte seien jedoch mit Vorbehalt betrachtet, da (wegen des nur leihweise verfügbaren Aminosäure-Analysators) keine weiteren Liquores untersucht werden konnten. Allerdings zeigt der Vergleich der aufgefundenen Aminosäurekonzentrationen mit den entsprechenden neueren Angaben der Literatur (Tabelle 7), daß die meisten der in Tabelle 6 enthaltenen Zahlenangaben plausibel sind.

Tabelle 7: Aminosäuregehalte des Liquors (µMol/l) nach Angaben der neueren Literatur

Aminosäure	I+)	II+)	III+)	IV+)	V+)	VI+)
Asp	9,75	(3,1)++) 1,6-7,6 (47,9)	0,9±0,5		2,9±2,7	0,6±0,3
Thr	15,1	43,7-51,3 (50,5)	24,8±10,1	31,5±4,5	26,6±9,3	27,7±4,7
Ser	26,6	42,8-70,0 (22,4)	37,8±22,9	23,5±3,6	37,5±9,6	24,5±4,4
Asp·NH_2		21,6-33,4 (222)		7,4±0,9		5,4±1,4
Glu·NH_2	30,8	224-282 (15,0)	509±44	589,7±101,7	454,7±120,8	444±84
Gly	52,0	6,1-19,5 (32,4)	6,6±1,8	5,8±0,9	8,5±2,5	4,7±1,5
Ala	38,2	28,4-36,6	23,2±9,4	32,7±6,3	27,9±9,9	23,2±5,1

+)
I: MÜTING und SHIVARAM (1959);
II: PERRY und JONES (1961);
III: DICKINSON und HAMILTON (1966);
IV: PERRY, HANSEN, DIAMOND und STEDMAN (1969);
V: van SANDE, MARDENS, ADRIAENSSENS und LOWENTHAL (1970);
VI: GJESSING, GJESDAHL und SJAASTAD (1972).

++)
Die in Klammern befindlichen Zahlen geben Mittelwerte an.

Daß Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen an dem pH-Anstieg mitbeteiligt sind, ist nach dem vorliegenden Ergebnis sehr wahrscheinlich. Es kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, daß diese Konzentrationsänderungen die pH-Änderungen mitverursachen. Es wäre nämlich durchaus denkbar, daß der durch Abgabe von Kohlendioxid verursachte primäre pH-Anstieg zu einer Aktivierung solcher im Liquor enthaltener Enzyme führt, die an der Bildung bzw. dem Verschwinden von Aminosäuren beteiligt sind.+) Die resultierende Änderung der Aminosäurekonzentrationen würde dann eine sekundäre pH-Änderung bewirken.

Ob der nach Entnahme des Liquors beobachtete pH-Anstieg tatsächlich nicht nur auf einer CO_2-Abgabe beruht, bzw. ob er -sekundär- zu Änderungen der Aminosäurekonzentrationen führt, kann nur durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Auch die Beantwortung der Fragen, ob sich nach Entnahme des Liquors außer den Konzentrationen an CO_2, HCO_3^-, H^+, OH^- und den in Tabelle 6 aufgeführten Aminosäuren auch die Konzentrationen anderer Stoffe ändern, und ob die pH-Änderungen beim Vorliegen pathologischer Zustände anders verlaufen, erfordert weitere Untersuchungen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß zu diagnostischen Zwecken entnommener Liquor, falls erforderlich, möglichst schnell bezüglich solcher Stoffe untersucht werden muß, die im Alkalischen instabil sind. Falls dies nicht möglich ist, muß der Liquor angesäuert oder bei möglichst tiefer Temperatur aufbewahrt werden, wobei Rühren oder Schütteln vermieden werden sollte.

+) Neben zahlreichen anderen Enzymen enthält der Liquor proteolytische Enzyme, Transaminasen und Leucinaminopeptidase (Literaturzusammenstellung bei LOWENTHAL, 1968).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Neurologisch Gesunden entnommener Lumballiquor gibt bei 36°C schnell zwischen 8,4 und 10,28 mÄq/l Kohlendioxid ab. Dies führt innerhalb von 52 bis 111 Minuten zu einem pH-Anstieg auf Werte zwischen 8,75 und 9,00. Parallel dazu steigen die Konzentrationen an Asparaginsäure, Threonin, Serin, Glutamin, Glycin und Alanin um das 1,2 bis 3,0-fache, während die Konzentration an Asparagin auf etwa die Hälfte sinkt. Bei Aufbewahrung des Liquors bei 4°C steigt der pH-Wert innerhalb von 4 Tagen nur auf Werte zwischen 7,95 und 8,3. Es empfiehlt sich daher, zu diagnostischen Zwecken entnommenen Liquor sofort anzusäuern oder bis zur Untersuchung bei möglichst tiefer Temperatur aufzubewahren, und dabei weder zu rühren noch zu schütteln.

7. L I T E R A T U R

BRADLEY, R.D. and SEMPLE, S.J.G.: A comparison of certain acid-base characteristics of arterial blood, jugular venous blood and cerebrospinal fluid in man, and the effect on them of some acute and chronic acid-base disturbances
J.Physiol. (Lond) 160, (1962): 381-391.

BROCK, J.: Wasserstoffionenkonzentration, Kohlensäuregehalt und Verhältnis von Calcium- zu Kaliumionen im kindlichen Liquor cerebrospinalis
Biochem. Z. 140, (1923): 591-599.

DICKINSON, J.C. and HAMILTON, P.B.: The free amino acids of human spinal fluid determined by ionexchange chromatography
J.Neurochem. 13, (1966): 1179-1187.

GJESSING, L.R., GJESDAHL, P. and SJAASTAD, O.: The free amino acids in human cerebrospinal fluid
J.Neurochem. 19, (1972): 1807-1808.

van HEIJST, A.N.P., VISSER, B.F. and MAAZ, A.H.J.: A micromethod for the determination of pH and pCO_2 in human cerebrospinal fluid
Clin. Chim. Acta 6, (1961): 589-590.

KNAUFF, H.G. und ZICKGRAF, H.: Über das Vorkommen von freiem Äthanol (colamin) im Liquor cerebrospinalis des Menschen
Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 312, (1958): 264-272.

KNAUFF, H.G., MIALKOWSKI, W. und ZICKGRAF, H.: Über die freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis und ihren Nachweis mit kombinierten papierchromatographischen Methoden
Z. klin. Med. 155, (1959): 483-505.

LINKE, P.G.: Säure-Basen-Haushalt des Liquors in R. M. SCHMIDT: Der Liquor cerebrospinalis, Berlin, 1968, VEB Verlag Volk und Gesundheit: 95-110.

LOWENTHAL, A.: Enzymes du Liquide céphalo-rachidien in R. M. SCHMIDT: Der Liquor cerebrospinalis, Berlin, 1968, VEB Verlag Volk und Gesundheit: 435-463.

LUND, H. and BJERRUM, J.: Eine einfache Methode zur Darstellung wasserfreier Alkohole
Ber. dtsch. chem. Ges. 64, (1931): 210-213.

MERRIL, C.R., SEIPP, H.W. and LUCHSINGER, P.C.: Total CO_2, pCO_2 and pH in human spinal fluid
J.Appl. Physiol. 16, (1961): 485-492.

MEYER, H.-H.: Der Liquor, Untersuchung und Diagnostik Heidelberg, 1949, Springer.

MÜTING, D. und SHIVARAM, K.N.: Quantitative papierchromatographische Bestimmungen der freien Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis gesunder Menschen
Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 317, (1959): 34-37.

PERRY, T.L., HANSEN, S., DIAMOND, S. and STEDMAN, D.: Plasma-aminoacid levels in Huntington's chorea Lancet, 1, (1969): 806-808.

PERRY, T.L. and JONES, R.T.: The amino acid content of human cerebrospinal fluid in normal individuals and in mental defectives J. Clin. Invest. 40, (1961): 1363-1372.

van SANDE, M., MARDENS, Y., ADRIAENSSENS, K. and LOWENTHAL, A.: The free amino acids in human cerebrospinal fluid J. Neurochem. 17, (1970): 125-135.

SCHMIDT, R.M.: Der Liquor cerebrospinalis, Berlin, 1968, VEB Verlag Volk und Gesundheit.

SCHWAB, M.: Das Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis bei chronischer Niereninsuffizienz Klin. Wochenschr. 40, (1962): 765-772.

SHOHL, A.T. and KARELITZ, S.J.: The carbon dioxide tension of cerebrospinal fluid J.Biol. Chem. 71, (1926): 119-126.

UMBREIT, W.W., BURRIS, R.H. and STAUFFER, J.F.: Manometric Techniques, Minneapolis, 1957, Burgess Publishing Co.

D A N K

An erster Stelle danke ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. HAAS, für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation und für die zu jeder Zeit gewährte Unterstützung bei der Bearbeitung der verschiedenen Sachfragen. Ich danke Herrn Professor Dr. HAAS ganz besonders dafür, daß er durch seine hervorragende menschliche Haltung stets eine Atmosphäre absoluter wissenschaftlicher Freiheit schuf.

Ferner danke ich Herrn H. DEWES, Oberarzt am Institut für Anästhesie der Universität des Saarlandes, für die Entnahme und die Bereitstellung der Liquores.

Schließlich danke ich Frau Professor Dr. G. WERTH, Herrn K. GEITLINGER und Frau C. WASCHOW, Fachrichtung Physiologische Chemie des Fachbereichs 3 der Universität des Saarlandes, für die Erlaubnis zur Benutzung des Warburg-Apparates und des Aminosäure-Analysators und die Mithilfe bei den Versuchen, die mit diesen Apparaturen durchgeführt wurden.

L E B E N S L A U F

Am 28. November 1947 wurde ich als Sohn des Stellwerkmeisters Herbert Röder und dessen Ehefrau Irmgard, geb. Schröder, in Zwickau/Sachsen geboren.

Von 1954 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Zwickau und von 1958 bis 1959 die Evangelische Volksschule in Friedrichsthal/Saar. 1959 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Staatlichen Realgymnasium in Sulzbach/Saar, an dem ich auch 1967 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Universität des Saarlandes das Studium der Medizin. 1968 bestand ich den Naturwissenschaftlichen Teil der Ärztlichen Vorprüfung, 1970 die Ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1973 die Ärztliche Prüfung. Seit dem 1. Februar 1974 bin ich als Medizinalassistent in der Fachrichtung Physiologische Chemie des Fachbereichs 3 -Theoretische Medizin- der Universität des Saarlandes tätig.